



Year: 2017

Wundbehandlung mit Enzym-Alginogelen

Strohal, R ; Assenheimer, B ; Augustin, M ; Hämmerle, G ; Läuchli, S ; Pundt, B ; Stern, G ; Storck, M ; Ulrich, C

Abstract: Hintergrund: Die Herausforderungen der modernen Wundversorgung wie die Behandlung chronischer Wunden oder eine phasengerechte Versorgung sind anspruchsvoll und erfordern optimal angepasste Therapiemaßnahmen. Die Prinzipien der feuchten Wundbehandlung sowie ein adäquates Débridement stehen dabei im Vordergrund. Um diese erforderlichen Maßnahmen zu unterstützen, stehen mehrere Optionen zu Verfügung, u. a. eine neue Produktklasse mit phasenübergreifender Wirkung. Ziel der Arbeit: Es erfolgt die Vorstellung eines Expertenkonsenses zu einer neuen Behandlungsoption in der modernen Wundversorgung. Methoden: Auf Basis klinischer Erfahrungen und den Grundlagen publizierter Evidenz wurden aktuelle und neue Prinzipien der Wundbehandlung in einer Expertenrunde diskutiert und als Konsens formuliert. Ergebnisse: Enzym-Alginogele bestehen aus einer Wirkstoffkombination mit autolytischen, absorbierenden sowie antimikrobiellen Eigenschaften, die 3 Wundmanagementkomponenten des TIME-Konzepts abdecken. Dadurch unterscheiden sie sich von anderen Präparaten und können gemäß Expertenkonsens als eigene Produktklasse klassifiziert werden. Evidenz für die Wirksamkeit der Enzym-Alginogele belegen klinische Studien sowie Erfahrungen aus der klinischen Praxis. Diskussion: Das Potenzial der Enzym-Alginogele, angewendet unter Berücksichtigung der Prinzipien der feuchten Wundbehandlung, liegt gemäß Expertenmeinung v. a. in der dreifachen Wirkung (kontinuierliches und deutlich vereinfachtes Débridement, Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus, antimikrobielle Wirkung ohne Zytotoxizität) sowie der einfachen und flexiblen Anwendung. Zudem birgt die Flexibilität dieser Produktklasse hinsichtlich Anwendungshäufigkeit, Behandlungsdauer und der Kombination mit Sekundärverbandstoffen medizinökonomisches Potenzial.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3878-z>

Other titles: Wound management with enzyme alginogels : Expert consensus

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132769>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Strohal, R; Assenheimer, B; Augustin, M; Hämmerle, G; Läuchli, S; Pundt, B; Stern, G; Storck, M; Ulrich, C (2017). Wundbehandlung mit Enzym-Alginogelen. *Der Hautarzt*, 68(1):36-42.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3878-z>

Hautarzt
DOI 10.1007/s00105-016-3878-z
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
eine Open-Access-Publikation.



R. Strohal¹ · B. Assenheimer^{2,10} · M. Augustin³ · G. Hämmerle⁴ · S. Lächli⁵ ·
B. Pundt⁶ · G. Stern⁷ · M. Storck⁸ · C. Ulrich⁹

¹ Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Feldkirch, Akademisches Lehrspital, Feldkirch, Österreich

² Arbeitsgruppe Dekubitus/Wundpflege, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁴ Wundambulanz, LKH Bregenz, Bregenz, Österreich

⁵ Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

⁶ Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Rastede, Deutschland

⁷ Ambulantes-Therapie-Zentrum ATZ Stern, Bocholt, Deutschland

⁸ Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie, Städt. Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

⁹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

¹⁰ Initiative Chronische Wunden e.V., Quedlinburg, Deutschland

Wundbehandlung mit Enzym-Alginogelen

Expertenkonsens

Wundheilungsstörungen, eine phasengerechte Behandlung und aufwendige Verbandwechsel sind Herausforderungen der modernen Wundversorgung. Abhängig von der Wundphase kommen dabei zumeist verschiedene Präparate zur Anwendung, oft in Kombination. Behandlungsoptionen, welche die erforderlichen Maßnahmen der feuchten Wundbehandlung und des Débridements unterstützen, erleichtern dabei die Wundversorgung. Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH-Region) diskutierten hierzu ihre klinischen Erfahrungen und stellen den erarbeiteten Konsensus zu aktuellen Wundbehandlungsoptionen vor.

Herausforderungen in der modernen Wundversorgung

Die Versorgung schlecht heilender Wunden und die Behandlung einzelner Wundphasen sind im modernen Wundmanagement nach wie vor eine große Herausforderung. Chronische Wunden sind gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung chronischer Wunden definiert als „... [...] Integritätsver-

lust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegenden Strukturen mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von acht Wochen. [...]“ [8]. Sie sind durch einen verzögerten oder unterbrochenen Heilungsverlauf charakterisiert und aus medizinischer und pflegerischer Perspektive anspruchsvoll. Erforderlich sind optimal an den Wundzustand angepasste Therapiemaßnahmen [17].

Das TIME-Konzept ist ein möglicher systematischer Ansatz zur Wundbetttherapie [12]. Es umfasst 4 Komponenten:

- Gewebemanagement („tissue management“),
- Entzündungs- und Infektionskontrolle („inflammation and infection control“),
- Feuchtigkeitsgleichgewicht („moisture balance“) und
- Förderung der Re-Epithelisierung („epithelial [edge] advancement“).

Im klinischen Alltag müssen meist mehrere Therapieaspekte berücksichtigt werden. Produkte, die mehrere TIME-Komponenten zugleich abdecken, erleichtern dabei die Wundversorgung [17]. Viele Wundaufgaben kommen allerdings nur in einzelnen Wundphasen zur Anwendung, oftmals muss auf eine Kombination aus

verschiedenen Produkten zurückgegriffen werden, um mehrere Wundheilungsphasen abzudecken. Des Weiteren sind zu vielen Versorgungsprodukten genaue Kenntnisse über deren Handhabung erforderlich, was die Anwendung gerade in der häuslichen Pflege erschwert. Dies hat eine fortlaufende Neuausrichtung der Auswahl an Produkten und Behandlungsmethoden – u. a. Verbandwechsel mit hohem Aufwand – zur Folge.

Feuchte Wundbehandlung

Die feuchte Wundbehandlung ist ein wichtiger Bestandteil der modernen Wundversorgung. So zeigte Winter 1962 im Tiermodell, dass eine trockene Verkrustung auf Wunden die Epithelisierung beeinträchtigt und zur Narbenbildung führt [35]. In menschlichen Wunden wiesen Hinman und Maibach [18] 1963 nach, dass ein feuchtes Milieu über die verschiedenen Phasen der Wundheilung hinweg die Heilung fördert. Im Vergleich zu trockenen Wunden waren eine signifikant schnellere Epithelisierung und eine schnellere Bildung von neuem Bindegewebe zu beobachten. Das Prinzip der feuchten Wundbehandlung hat sich über die letzten Jahrzehnte als wirksam

erwiesen und Eingang in evidenzbasierte Leitlinien u. a. zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms (DFS) oder Ulcus cruris gefunden [8]. Es ist somit Standard in der Therapie chronischer Wunden.

Um ein feuchtes Milieu aufrechtzuerhalten, wird die gereinigte Wunde mit Wundauflagen abgedeckt. Von den derzeit mehr als 1000 auf dem Markt angebotenen Auflagen sind jedoch nicht alle gleichermaßen gut für jede Wunde geeignet [9]. Je nach Wundphase, Exsudatmenge und Wundtiefe sind verschiedene Präparate indiziert, viele eignen sich nur für nichtinfizierte Wunden. Des Weiteren ist das Risiko einer Kontaktallergie bei chronischen Wunden erhöht.

Bedeutung des Débridements

Ein kontinuierliches Débridement ist notwendig zur Vorbereitung des Wundbettes. Im Gegensatz zur Wundsäuberung, die als Entfernung von Verschmutzungen definiert ist, bezeichnet es gemäß Definition der European Wound Management Association die tiefgreifende Entfernung von Wundbelägen von Wundgrund und Wundrändern [30]. Abhängig von der Wundart gibt es verschiedene Möglichkeiten des Débridements. Häufig wird das mechanische Débridement eingesetzt, da es den geringsten Zeitaufwand erfordert. Hierbei wird mit Wundauflagen abgestorbenes Gewebe aus dem Wundgrund entfernt, ohne gesundes Gewebe zu schädigen. Je nach Auflage kann dies jedoch für den Patienten schmerzhaft sein [30]. Es ist außerdem ungeeignet bei hartem nekrotischem Gewebe und Schorf. Autolytisches und enzymatisches Débridement haben die Vorteile einer einfachen Anwendung ohne Schädigung gesunden Gewebes, seltenen Verbandwechseln und seltenen Schmerzen. Der Nachteil liegt in einem erhöhten Allergie- und Entzündungsrisiko. Zudem sind diese Verfahren nur für bestimmte Wunden geeignet und können zeitaufwendig sein. Ein absorbierendes Débridement ist einfach in der Durchführung und für ein breites Wundspektrum indiziert. Hier besteht jedoch ebenfalls die Gefahr einer Kontaktsensibilisierung und Schmerzentwicklung beim Verbandwechsel. Für

das biologische Débridement mit Maden ist nicht jede Wunde geeignet, häufig ist es mit Schmerzen verbunden. Mit einem scharfen oder chirurgischen Débridement werden invasiv feste Beläge entfernt. Aufgrund der Gefahr einer Gewebeschädigung ist es jedoch nur indiziert, wenn andere Methoden unwirksam sind [30]. Deshalb sollten moderne Wundauflagen nicht nur das feuchte Wundheilungsmilieu aufrechterhalten, sondern ebenso ein kontinuierliches Débridement ermöglichen. Weiterhin sollten sie die Mazeration von Wundrand und Umgebung vermindern und nicht zytotoxisch wirken.

Seit 2003 sind u. a. Enzym-Alginogele auf dem Markt zur Wundbehandlung verfügbar. Nachdem mittlerweile ausreichend Erfahrungen mit dieser Produktklasse in der klinischen Praxis vorliegen und ein positiver Effekt insbesondere auf das Débridement berichtet wurde, diskutierte ein Expertengremium die Erfahrungen sowie die Vor- und Nachteile des Einsatzes von Enzym-Alginogelen in der Wundbehandlung.

Enzym-Alginogele

Enzym-Alginogele bestehen aus einer Kombination von hydratisiertem Alginat, Polyethylenglycol (PEG) und einem antimikrobiellen Enzymsystem aus Glucose-Oxidase und Lactoperoxidase, stabilisiert durch Guaiacol [3, 34].

Zusammensetzung

Polyethylenglycol und Wasser. Im Wundbett sorgen PEG und Wasser für ein feuchtes Wundmilieu. Beschädigtes Gewebe wird gelöst und Wundexsudat absorbiert. Dieser Prozess fördert das autolytische Débridement.

Alginatpolymer. Das Alginatpolymer bildet in Gegenwart des überschüssigen Exsudates ein feuchtes Gel, indem es gelöste Stoffe absorbiert und in die Gelstruktur einbindet. Das auf dem Wundbett verbleibende Alginogel erzeugt ein feuchtes Wundmilieu [3, 34].

Enzymkomplex. Die Glucose-Oxidase (GO) oxidiert das C1-Atom der Glukose.

Es ist u. a. in Honig zu finden und führt dort durch enzymatischen Glukoseabbau zur Entstehung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) [34]. Die Lactoperoxidase (LP) katalysiert die Oxidation von Phenolen und verschiedenen Anionen durch H_2O_2 . Sie kommt u. a. in Milch vor und besitzt antimikrobielle Aktivität [2]. Diese natürlich vorkommenden Enzyme weisen eine hohe Biokompatibilität und damit ein sehr geringes Allergierisiko auf. Guaiacol (2-Methoxyphenol) stabilisiert das Enzymsystem und dient den Peroxidasen als Substrat. Hinweise belegen, dass es die Wirksamkeit der Enzyme verbessert [5, 26, 32].

GO und LP sind pH-abhängige Enzyme mit Optima bei ca. 6,5 bzw. 5,3. Das Milieu in chronischen Wunden variiert dagegen innerhalb der Wunde sowie über die Zeit und liegt mit einem Mittelwert von 7,4 meist im alkalischen Bereich [10, 14]. Um die Wirksamkeit des Lactoperoxidase-Systems (LPS) für die Anwendung in chronischen Wunden zu überprüfen, wurde die Enzymaktivität auf unterschiedlich zusammengesetzten Biofilmen bei einem pH-Wert von 7,3 in einem Puffersystem mit und ohne Guaiacol getestet. Hier zeigte sich eindeutig, dass die Aktivität ausreicht, um die Entstehung von Biofilmen zu verhindern bzw. bestehende Biofilme zu inhibieren [5].

Wirkmechanismus

Das LPS gehört zu den natürlichen Abwehrmechanismen gegen Pathogene. In Gegenwart von Thiocyanat oder Jod und H_2O_2 katalysiert die LP freie Radikale und schwach oxidierend wirkende Halogenide. Diese Produkte schädigen die körpereigenen Zellen nicht, dringen jedoch in Bakterien ein. Dort oxidieren sie unspezifisch Membranen und schädigen die DNA, sodass die Bakterien abgetötet oder im Wachstum gehemmt werden [21]. Die GO stellt durch Glukoseoxidation das für die Katalyse benötigte H_2O_2 zu Verfügung [4, 5].

Der antibakterielle Effekt des LPS wurde für zahlreiche Bakterienstämme sowie für Biofilme beschrieben [2, 5, 21]. Er ist jedoch nicht selektiv für Pathogene, sondern greift auch das erwünschte Mikrobi-

Hautarzt DOI 10.1007/s00105-016-3878-z
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

R. Strohal · B. Assenheimer · M. Augustin · G. Hämmerle · S. Lächli · B. Pundt · G. Stern · M. Storck · C. Ulrich

Wundbehandlung mit Enzym-Alginogelen. Expertenkonsens

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Herausforderungen der modernen Wundversorgung wie die Behandlung chronischer Wunden oder eine phasengerechte Versorgung sind anspruchsvoll und erfordern optimal angepasste Therapiemaßnahmen. Die Prinzipien der feuchten Wundbehandlung sowie ein adäquates Débridement stehen dabei im Vordergrund. Um diese erforderlichen Maßnahmen zu unterstützen, stehen mehrere Optionen zu Verfügung, u. a. eine neue Produktklasse mit phasenübergreifender Wirkung.

Ziel der Arbeit. Es erfolgt die Vorstellung eines Expertenkonsenses zu einer neuen Behandlungsoption in der modernen Wundversorgung.

Methoden. Auf Basis klinischer Erfahrungen und den Grundlagen publizierter Evidenz wurden aktuelle und neue Prinzipien der Wundbehandlung in einer Expertenrunde diskutiert und als Konsens formuliert.

Ergebnisse. Enzym-Alginogele bestehen aus einer Wirkstoffkombination mit autolytischen, absorbierenden sowie antimikrobiellen Eigenschaften, die 3 Wundmanagementkomponenten des TIME-Konzepts abdecken. Dadurch unterscheiden sie sich von anderen Präparaten und können gemäß Expertenkonsens als eigene Produktklasse klassifiziert werden. Evidenz für die Wirksamkeit der Enzym-Alginogele belegen klinische Studien sowie Erfahrungen aus der klinischen Praxis.

Diskussion. Das Potenzial der Enzym-Alginogele, angewendet unter Berücksichtigung der

Prinzipien der feuchten Wundbehandlung, liegt gemäß Expertenmeinung v. a. in der dreifachen Wirkung (kontinuierliches und deutlich vereinfachtes Débridement, Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus, antimikrobielle Wirkung ohne Zytotoxizität) sowie der einfachen und flexiblen Anwendung. Zudem birgt die Flexibilität dieser Produktklasse hinsichtlich Anwendungshäufigkeit, Behandlungsdauer und der Kombination mit Sekundärverbandstoffen medizinökonomisches Potenzial.

Schlüsselwörter

Behandlung · Anwendung · Chronische Wunden · Débridement · Wundheilung

Wound management with enzyme alginogels. Expert consensus

Abstract

Background. The challenges of modern wound management, such as the treatment of chronic wounds and their phase-specific handling, are demanding and require optimally adapted therapeutic measures. The principles of moist wound care as well as an adequate debridement have priority here. To support these necessary measures, different options are available, e.g., a new product group operating across several wound phases.

Objective. A new treatment principle in modern wound management based on an expert consensus is presented.

Methods. On the basis of clinical experience reports and published evidence, the current and new principles of wound treatment were

discussed in a panel of experts and formulated as a consensus statement.

Results. Enzyme alginogels represent a combination of agents that allow phase-specific wound care. They exhibit autolytic, absorbent, and antimicrobial properties and simultaneously cover three components of wound management based on the TIME framework. Thus, according to the experts, they differ from other wound healing products and can be classified in a distinct product group. Clinical studies, as well as clinical experiences, provide evidence for the efficacy of enzyme alginogels.

Discussion. According to the experts, the potential of enzyme alginogels used consi-

dering the principles of moist wound care, comprises the three-fold effect (continuous and significantly simplified debridement, maintaining a moist wound environment and antimicrobial effect without cytotoxicity), the ease of use, and the flexible application. In addition, the flexibility of the product class regarding frequency of application, duration of treatment and combinability with secondary dressings, are of economic benefit in the health care sector.

Keywords

Treatment · Application · Chronic wounds · Debridement · Wound healing

on an. Allerdings sind chronische Wunden häufig von sog. Biofilmen überzogen, die aus Polysacchariden, Proteinen und Lipiden bestehen und mit Pathogenen besiedelt sind. Die Biofilme schützen Pathogene vor dem Immunsystem und hemmen die Wundheilung [20]. Weiterhin sind einige antimikrobielle Substanzen, z. B. Antibiotika, hier nur eingeschränkt wirksam [29].

Das von der GO produzierte H_2O_2 ist nicht nur Substrat der LP, sondern auch ein starkes unspezifisches Oxidationsmittel, das in hohen Konzentrationen

zytotoxisch wirkt. Deshalb ist ein Gleichgewicht zwischen Oxidanzien und antioxidativen Mechanismen der Zellen Voraussetzung für eine positive Wirkung. Im LPS wird dies durch die LP-Aktivität reguliert. Auch im Rahmen der physiologischen Wundheilung spielt H_2O_2 eine Rolle. So zeigten Niethammer et al. [27] im Tiermodell, dass H_2O_2 -Gradienten die Leukozytenrekretierung zur Wunde beeinflussen. Im Rahmen des sog. „oxidative burst“ wird H_2O_2 in der inflammatorischen Phase der Wundheilung freigesetzt. Die entstehenden Gradienten die-

nen der Signaltransduktion, angelockte Zellen initiieren weitere Schritte in der Wundheilung. Während der späteren Proliferationsphase begünstigt H_2O_2 die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, die u. a. zur Neubildung von Gefäßen nötig sind [28].

Evidenz zur Wirksamkeit von Enzym-Alginogelen

In präklinischen In-vitro-Studien konnte die antibakterielle Wirkung der Enzymkombination nachgewiesen werden



Abb. 1 ◀ Behandlung verschiedener Wunden mit Enzym-Alginogelen. **a** Venös-arterielles Ulcus cruris vor der Behandlung und **b** nach 2-wöchiger Behandlung. **c** Infiziertes Hämatom nach Sturz: Wunde vor Behandlungsbeginn und **d** nach 1-wöchiger Behandlung. **e** Ulcus cruris venosum vor der Behandlung und **f** nach 18-tägiger Behandlung

[5, 7, 33]. Geringe Konzentrationen genügten, um klinisch relevante antibiotikaresistente Bakterienstämme abzutöten, ein zytotoxischer Effekt auf Keratinozyten und Fibroblasten blieb aus.

Klinische Studiendaten

Neben den oben genannten In-vitro-Studien, die eine antibakterielle, nichtzytotoxische Wirkung der Enzym-Alginogele belegen [7, 33], wurde in verschiedenen klinischen Studien zur Therapie akuter und chronischer Wunden die Wirksamkeit von Enzym-Alginogelen untersucht. Bei Patienten mit venösem Ulcus cruris oder mit schweren Handverbrennungen konnte eine signifikant schnellere Wundheilung beobachtet werden, bei Patienten mit Beinulzera wurde auch die Schmerzempfindung deutlich reduziert [22, 23].

Hoeksema et al. [19] publizierten 2011 die Ergebnisse einer retrospektiven Studie von Patienten mit Verbrennungen unterschiedlicher Schweregrade. Sowohl

bei oberflächlichen als auch tiefen Verbrennungen 2. Grades führte die Behandlung mit Enzym-Alginogelen im Vergleich zu Silbersulfadiazin 1 % Creme zu einem signifikant schnelleren Heilungsverlauf ($p = 0,013$ und $p = 0,04$). Zusätzliche Wundbehandlungen waren unter Therapie mit Enzym-Alginogelen nicht erforderlich.

In einer weiteren Studie von Durante et al. [11] wurden akute sowie chronische Wunden mit Enzym-Alginogelen behandelt, um im Rahmen eines Standardbehandlungsprotokolls Exsudat und Keimbelastung zu kontrollieren. Das Präparat wurde in Kombination mit Sekundärverbandstoffen wie Schaumstoffverbänden (stark exsudierende Wunden) und Trockenverbänden (leicht bis mäßig exsudierende Wunden) in 1- bis 4-tägigen Verbandwechselintervallen bzw. nach klinischer Notwendigkeit angewendet. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Enzym-Alginogele wurden Wundschmerzen, Oberfläche und Volumen

der Wunde sowie Exsudatmenge und das Wundgewebe regelmäßig kontrolliert. Es zeigte sich, dass die Größe aller behandelten Wunden signifikant vermindert werden konnte ($p \leq 0,001$) [11]. Dieser Effekt wurde sowohl bei akuten als auch chronischen Wunden (vorherige Behandlung >12 Wochen) beobachtet. Anhand der visuellen Analogskala wurde zudem nachgewiesen, dass die Wundschmerzen im Verlauf der Therapie in jeder Patientengruppe abnahmen [11].

In einer weiteren randomisierten Studie von De La Brassinne et al. [6] wurden Beinulzera entweder mit Enzym-Alginogelen oder mit einem Hydrogel behandelt und Wundgröße sowie -volumen in Wochenabständen gemessen. In beiden Behandlungsmodi zeigte sich eine Reduktion der gemessenen Parameter: Die Größe war bei den mit Enzym-Alginogelen behandelten Wunden nach 2 und 4 Wochen signifikant reduziert ($p < 0,01$), nach 4 Wochen betrug sie 63 % im Vergleich zu 19 % bei den mit dem Hydrogel

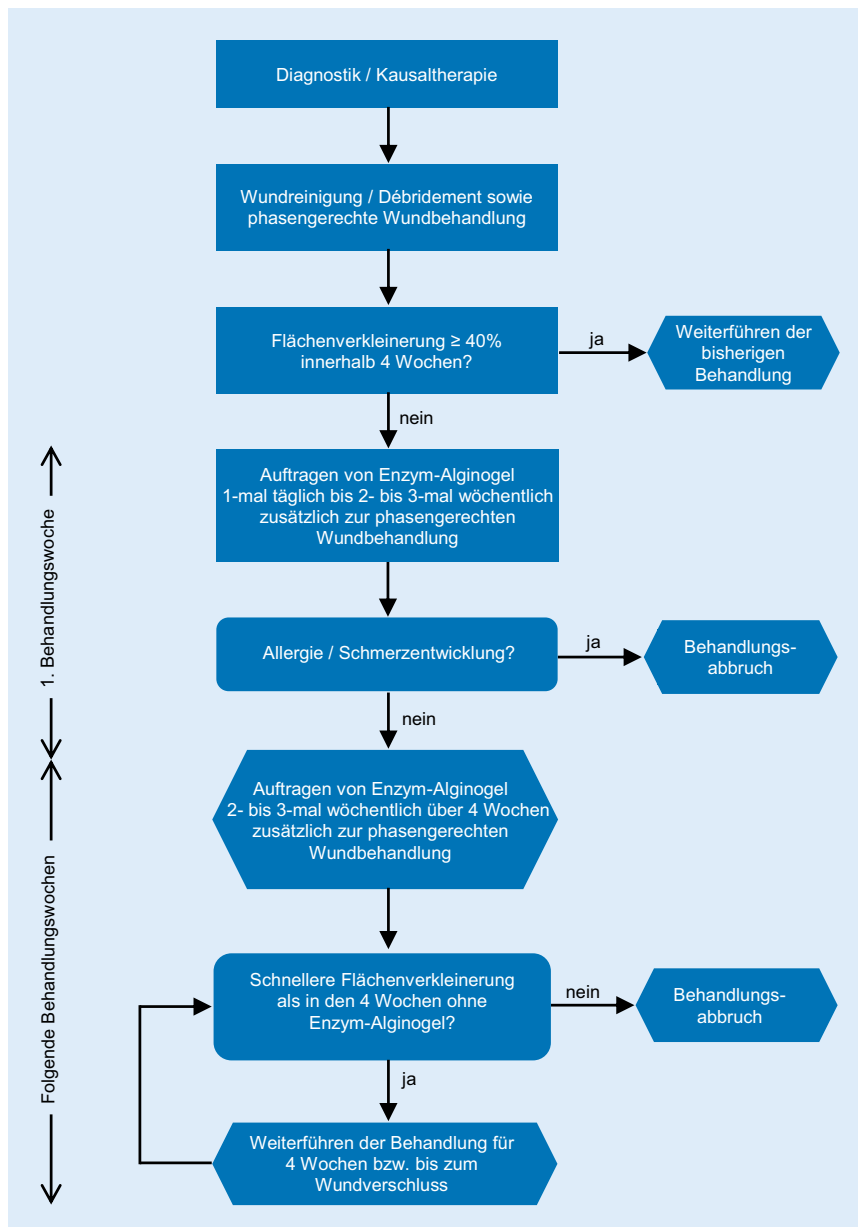


Abb. 2 ▲ Empfohlener klinischer Anwendungsalgorithmus zu Enzym-Alginogenen

behandelten Wunden ($p < 0,01$). Auch war das Volumen signifikant reduziert (Woche 1 und 2: $p < 0,001$; Woche 4: $p = 0,02$). Die Gesamtvolumenreduktion betrug 80 % bei den mit Enzym-Alginogenen behandelten Wunden gegenüber 41 % im Fall der mit dem Hydrogel behandelten Wunden.

Der molekulare Wirkmechanismus der Enzym-Alginoge auf den Prozess der Wundheilung ist, wie bereits erläutert, nicht vollständig geklärt. Es konnte jedoch in einer vergleichenden klinischen Studie anhand einer Stichprobe gezeigt werden, dass mit Enzym-Algi-

genen behandelte Wunden eine deutlich höhere Granulation aufwiesen als Wunden, die mit den gleichen Wundaufgaben, jedoch ohne Enzym-Alginoge behandelt wurden [16, 25]. Dies könnte auf eine Hochregulierung von Angiogenesefördernden Faktoren, wie z. B. Angiogenin und „transforming growth factor $\beta 1$ “, durch die Enzym-Alginoge zurückzuführen sein [16]. Zudem wurde ein positiver Effekt auf das Gleichgewicht bestimmter Metalloproteasen und deren Inhibitoren festgestellt [15, 24, 31]. Um im Detail zu klären, welcher Wirkmechanismus den positiven Eigenschaften

der Enzym-Alginoge auf die Wundheilung zugrunde liegt, sind weitere Studien nötig.

Evidenz aus Fallstudien

Fallstudien aus verschiedenen Ländern (DACH-Region, Niederlande, Italien, Tschechien, Australien) bestätigen die Ergebnisse der klinischen Studien [3, 17]. Ein Ansprechen der Wunden und ein Rückgang von Wundbelägen war häufig innerhalb von 4 Behandlungswochen festzustellen, oftmals verbunden mit einer Schmerzverminderung. Das Débridement wurde vereinfacht, da sich Wundbeläge leicht ablösen ließen. Die positive Wirkung von Enzym-Alginogenen auf schwer heilende, infizierte Wunden war dabei eine klinische Beobachtung, der Nachweis einer antimikrobiellen Aktivität bleibt präklinischen Studien vorbehalten [7]. Auch zur Beurteilung des Débridements und zum Aufrechterhalten des feuchten Wundmilieus anhand von standardisierten Parametern sind weitere Studien notwendig.

Die Erfahrungen haben ferner gezeigt, dass die Anwendung einfach ist und die Möglichkeit besteht, auf teure Sekundärverbandstoffe zu verzichten und die Wunde nur mit einer einfachen Wundauflage abzudecken. Enzym-Alginoge können aber auch flexibel mit Sekundärverbänden kombiniert werden. Die **Abb. 1** zeigt beispielhaft einige Wunden vor und nach Enzym-Alginogel-Behandlung (persönliche Mitteilung Frau Stern, Bocholt, und Herr Lächli, Zürich).

Indikation

Enzym-Alginoge sind sowohl für leicht bis mäßig als auch für mäßig bis stark exsudierende Wunden unterschiedlicher Ätiologie geeignet. Dazu zählen neben Ulcus cruris, Dekubitalulzera und Verbrennungen auch onkologische Wunden.

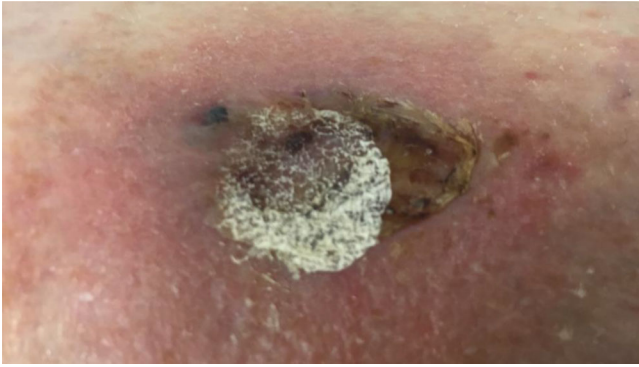


Abb. 3 ◀ Frosteffekt auf einer Wunde nach längerem Verbandwechselintervall

Konsens des Expertengremiums

Klinische Positionierung und Behandlungsalgorithmus

Gemäß klinischen Erfahrungen decken Enzym-Alginogele ein breites Indikationsspektrum ab. Die Behandlung führte sowohl bei akuten als auch bei chronischen Wunden zu einem Fortschritt in der Wundheilung. Dennoch sind unterstützende Maßnahmen wie Wundreinigung und Débridement sowie die phasengerechte Behandlung entsprechend den klinischen Erfordernissen keinesfalls außer Acht zu lassen.

Eine grafische Darstellung des empfohlenen klinischen Anwendungsalgorithmus zeigt **Abb. 2**. Enzym-Alginogele eignen sich insbesondere bei akuten sowie chronischen Wunden, die nach 4-wöchiger Standardtherapie keine Flächenverkleinerung $\geq 40\%$ aufweisen. Diese Angabe ist an dem statistisch relevanten Prädiktor für die Heilungswahrscheinlichkeit nach 12 und 24 Wochen für Beinulzera angelehnt [13].

Eine 1-mal tägliche Anwendung in der ersten Behandlungswoche und ein 2- bis 3-mal wöchentliches Verbandwechselintervall in der darauffolgenden Behandlungsphase hat sich als Behandlungsmodus bewährt. Auch mit einem 2-mal wöchentlichen Verbandwechselintervall direkt von Behandlungsbeginn an wurden gute Erfahrungen gemacht. Im klinischen Alltag kam es infolge eines größeren Zeitintervalls zwischen den Verbandwechseln zum Eintrocknen von Enzym-Alginogelen auf der Wunde. Dieser sog. „Frosteffekt“ (**Abb. 3**) hatte dabei keinerlei negative Auswir-

kungen auf die Wirksamkeit und den Wundheilungsverlauf.

Über die Behandlungsdauer sollte bei jedem Patienten fallspezifisch entschieden werden. Bei einer klinisch sichtbaren Besserung des Wundzustandes wird eine Fortsetzung der Behandlung empfohlen, eine Evaluierung des Wundzustands sollte in 4-wöchentlichen Intervallen erfolgen. Bei allergischen Reaktionen, Unverträglichkeiten und/oder der Zunahme von Schmerzen sowie bei ausbleibender klinisch sichtbarer Besserung des Wundzustandes sollte die Therapie abgebrochen werden.

Nutzen im Versorgungsalltag

Anhand der klinischen Erfahrungen wurde der Nutzen der Anwendung von Enzym-Alginogelen in der Wundversorgung im Rahmen des Expertentreffens herausgestellt und beurteilt. Die wichtigsten Aspekte im klinischen Alltag sind ein vereinfachtes kontinuierliches Débridement, optimales Exsudatmanagement, eine einfache Anwendung und flexible Kombination mit Sekundärverbänden, u. a. mit günstigen Materialien sowie eine zeitgerechte Wundheilung durch dreifache Wirkung in einem Produkt. In vielen Fällen kann durch den Einsatz von Enzym-Alginogelen die Kombination mehrerer Produkte vermieden werden. Konsens besteht ferner darin, dass die herausgestellten klinischen Nutzen durchaus medizinökonomisches Potenzial aufweisen. Enzym-Alginogele sind als Verbandmittel im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (gemäß § 31 SGB V) erstattungsfähig.

Mögliche Limitationen für die Anwendung von Enzym-Alginogelen sind:

- Auftreten allergischer Reaktionen und Unverträglichkeiten,
- Zunahme von Schmerzen im Verlauf der Behandlung,
- DFS ab Stadium 3B (Wagner-Armstrong-Klassifizierung [1]); ab diesem Stadium ist eine nicht abheilende Osteitis anzunehmen, die eine Operation und Entlastungstherapie erfordert, der alleinige Einsatz von Wundauflagen ist hier nicht sinnvoll. Nach Teilamputation in Stadium 4 und 5 kann die Versorgung der Operationswunde mit Enzym-Alginogelen jedoch wieder sinnvoll sein),
- extrem stark exsudative Wunden,
- infizierte Wunden (die Kombination mit initial verwendeten Antiseptika ist möglich, die Kombination mit antimikrobiellen Wundauflagen ist nicht sinnvoll),
- Wunden mit extrem alkalischem pH-Wert (die Wirksamkeit der Enzyme kann eingeschränkt sein).

Fazit für die Praxis

- Enzym-Alginogele unterscheiden sich aufgrund ihrer Wirkstoffkombination und wundphasenübergreifenden Wirkung von anderen Wundheilungsprodukten und können somit in einer eigenen Produktklasse klassifiziert werden.
- Enzym-Alginogele weisen ein breites Indikationsspektrum auf.
- Klinische Studiendaten belegen die Wirksamkeit, Studien zu Wirkmechanismus, kontinuierlichem Débridement sowie Feuchtigkeitsmanagement sind jedoch nötig.
- Der autolytische, absorbierende und antimikrobielle Effekt sowie das vereinfachte Débridement erleichtern die Wundversorgung.
- Die Behandlung führt häufig zu Schmerzlinderung, verbesserter Lebensqualität und Compliance der Patienten.
- Die Flexibilität dieser Produktklasse hinsichtlich Anwendungshäufigkeit, Behandlungsdauer und Kombination mit Sekundärverbandstoffen

sind weitere Nutzen, die den klinischen Alltag erleichtern und zudem medizinökonomisches Potenzial aufweisen.

Korrespondenzadresse



Prim. Univ. Prof. Dr. R. Strohal
Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Feldkirch, Akademisches Lehrspital
Carinagasse 45–47,
6800 Feldkirch, Österreich
robert.strohal@lkhf.at

Danksagung. Wir bedanken uns bei Frau Dr. Uta Faust und Frau Dr. Andrea Rathmann-Schmitz (Bonn, Deutschland) für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Der Erwerb der klinischen Erfahrung in der DACH-Region sowie der Expertenkonsens wurden durch einen klinischen Grant der Fa. Flen Pharma GmbH unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Der vorliegende Expertenkonsens wurde seitens der Fa. Flen Pharma GmbH mit einem nicht zweckgebundenen wissenschaftlichen Förderbeitrag unterstützt. R. Strohal meldet eine Konsulententätigkeit für die Fa. Flen Pharma GmbH und die Unterstützung einer Studie durch die Fa. Flen Pharma GmbH. M. Augustin meldet eine Konsulententätigkeit für die Fa. Flen Pharma GmbH. G. Hämmerle meldet die Unterstützung einer Studie durch die Fa. Flen Pharma GmbH. M. Storck meldet eine Konsulententätigkeit für die Fa. Flen Pharma GmbH und die Unterstützung einer Studie durch die Fa. Flen Pharma GmbH. C. Ulrich erhält ein Beraterhonorar von der Fa. Flen Pharma GmbH. B. Assenheimer, S. Lächli, B. Pundt und G. Stern geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Armstrong DG, Peters EJ (2001) Classification of wounds of the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 1:233–238
2. Bafort F, Parisi O, Perraudin JP et al (2014) Mode of action of lactoperoxidase as related to its antimicrobial activity: a review. *Enzyme Res*. doi:10.1155/2014/517164
3. Beele H, Durante CM, Kerihuel JC et al (2012) Expert consensus on a new enzyme alginogel. *Wounds UK* 8:64–73
4. Bright HJ, Appleby M (1969) The pH dependence of the individual steps in the glucose oxidase reaction. *J Biol Chem* 244:3625–3634
5. Cooper RA (2013) Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase and guaiacol: the active antibacterial component in an enzyme alginogel. *Int Wound J* 10:630–637
6. De La Brassinne M, Thirion L, Horvat LI (2006) A novel method of comparing the healing properties of two hydrogels in chronic leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 20:131–135
7. de Smet K, van den Plas D, Lens D et al (2009) Pre-clinical evaluation of a new antimicrobial enzyme for the control of wound bioburden. *Wounds* 21:65–73
8. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (2012) S3-Leitlinie 091–001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/091-001.html>. Zugriffen: 21. Jul 2016
9. Dissemmond J, Augustin M, Eming SA et al (2014) Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges* 12:541–554
10. Dissemmond J, Witthoff M, Brauns TC et al (2003) pH values in chronic wounds. Evaluation during modern wound therapy. *Hautarzt* 54:959–965
11. Durante CM (2012) An open label non-comparative case series on the efficacy of an enzyme alginogel. *J Wound Care* 21:24–28
12. Falanga V (2004) Wound bed preparation: science applied to practice. In: *Wound bed preparation in practice* (Hrsg) European Wound Management Association (EWMA). MEP Ltd, London
13. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ (2002) Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 119:1420–1425
14. Greener B, Hughes AA, Bannister NP et al (2005) Proteases and pH in chronic wounds. *J Wound Care* 14:59–61
15. Grzela T, Niderla-Bielinska J, Litwiniuk M et al (2014) The direct inhibition of MMP-2 and MMP-9 by an enzyme alginogel: a possible mechanism of healing support for venous leg ulcers. *J Wound Care* 23:278–285
16. Grzela T, Sollié P (2012) Treatment of hard-to-heal venous leg ulcer with the Flaminal Forte alginogel stimulates the expression of pro-angiogenic factors in wound biopsy. Harrogate Wounds UK conference. Bd. 2012.
17. Hämmerle G, Strohal R (2015) Der Einsatz von Enzym Alginogelen in der Therapie schwer heilender chronischer Wunden. *Wundmanag* 2:54–59
18. Hinman CD, Maibach H (1963) Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 200:377–378
19. Hoeksema H, Vermeulen B, Verbelen J et al (2011) Flaminal Forte: an enzyme alginogel: 10 years experience in burn care. European Burns Association Meeting, The Hague, 14–17. September 2011.
20. James GA, Swogger E, Wolcott R et al (2008) Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 16:37–44
21. Kussendrager KD, van Hooijdonk AC (2000) Lactoperoxidase: physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. *Br J Nutr* 84(Suppl 1):19–25
22. Kyriopoulos E, van Den Plas D, Papadopoulos O (2010) The use of a new wound alginogel for the treatment of partial-thickness hand burns. *Wounds* 22:161–164
23. Lacarrubba F, Patania L, Micali G (2005) Open-label evaluation of an alginates hydrogel in the treatment of leg ulcers. *G Ital Dermatol Venerol* 140:83–88
24. Litwiniuk M, Bikowska B, Niderla-Bielinska J et al (2012) Potential role of metalloproteinase inhibitors from radiation-sterilized amnion dressings in the healing of venous leg ulcers. *Mol Med Rep* 6:723–728
25. Litwiniuk M, Gzela T, Brawuro-Biskupski-Samaha R (2009) Chronic inflammation in venous leg ulcer – problems and perspectives. *Cent Eur J Immunol* 34:247–251
26. Murphy EJ, Metcalfe CL, Nnamchi C et al (2012) Crystal structure of guaiacol and phenol bound to a heme peroxidase. *FEBS J* 279:1632–1639
27. Niethammer P, Grabher C, Look AT et al (2009) A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in Zebrafish. *Nature* 459:996–999
28. Schreml S, Landthaler M, Schaeflerling M et al (2011) A new star on the horizon of wound healing? *Exp Dermatol* 20:229–231
29. Stewart PS, Costerton JW (2001) Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 358:135–138
30. Strohal R (2013) The EWMA document: debridement. *J Wound Care* 22:5
31. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S et al (1999) Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 7:442–452
32. van Den Plas D, de Smet K, Sollié P et al (2008) Improved antimicrobial peroxidase compositions. <https://data.epo.org/gpi/EP1893187A2-IMPROVED-ANTIMICROBIAL-PEROXIDASE-COMPOSITIONS.html>. Zugriffen: 28. Jul 2016
33. Vandenbulcke K, Horvat LI, de Mil M et al (2006) Evaluation of the antibacterial activity and toxicity of 2 new hydrogels: a pilot study. *Int J Low Extrem Wounds* 5:109–114
34. White RJ (2005) Natural approaches to wound management: a focus on honey and honeybased dressings. *Wounds UK* 1(3 Suppl):1–60
35. Winter GD (1962) Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 193(4812):293–294